

## Bài 12: THUỐC AN THẦN KINH VÀ THUỐC BÌNH THẦN

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được 3 đặc điểm cơ bản của thuốc an thần kinh và 6 đặc điểm của thuốc bình thần.
2. Trình bày được cơ chế tác dụng và tác dụng dược lý, tác dụng không mong muốn, áp dụng lâm sàng của thuốc an thần kinh: clopromazin, haloperidol.
3. Phân tích được cơ chế tác dụng, tác dụng và áp dụng lâm sàng của benzodiazepin.

### 1. THUỐC AN THẦN KINH (thuốc an thần chủ yếu)

Các thuốc loại này có 3 đặc điểm cơ bản :

- Gây trạng thái thờ ơ, lãnh đạm, cải thiện được các triệu chứng của bệnh tâm thần phân liệt.
- Có thêm tác dụng ức chế thần kinh thực vật, gây hạ huyết áp, giảm thân nhiệt.
- Có thể gây ra hội chứng ngoài bó tháp (hội chứng Parkinson).

Khác với thuốc ngủ, các thuốc loại này dù dùng với liều cao cũng không gây ngủ, chỉ có tác dụng gây mơ màng, làm dễ ngủ.

#### 1.1. Dẫn xuất phenothiazin và thioxanthen: clopromazin

Clorpromazin (Largactil, plegomazin, Aminazin): thuốc độc bảng B.

Bột trắng xám, rất tan trong nước, rượu, cloroform.

Được tìm ra từ năm 1952 trong khi nghiên cứu các thuốc kháng histamin tổng hợp dẫn xuất của vòng phenothiazin. Là thuốc mở đầu cho lĩnh vực dược lý tâm thần.

##### 1.1.1. Tác dụng dược lý

###### 1.1.1.1. Trên hệ thần kinh trung ương

- Clopromazin gây trạng thái đặc biệt thờ ơ về tâm thần vận động: thuốc không có tác dụng gây ngủ, trừ với liều gât độc, nhưng nó làm giảm các hoạt động vận động và các sự bận tâm, ưu tư mà vẫn giữ được tương đối các hoạt động về trí tuệ và sự cảnh giác. Liều rất cao cũng không gây hôn mê.

Người dùng thuốc tỏ ra không quan tâm đến môi trường xung quanh, không biểu lộ xúc cảm, trong khi phản xạ tủy và phản xạ không điều kiện với kích thích đau vẫn giữ được.

- Thuốc làm giảm được ảo giác, thao cuồng, vật vã.

Do đó, thuốc có tác dụng với bệnh tâm thần phân liệt.

- Cloprozamin gây hội chứng ngoài bó tháp, giống bệnh Parkinson biểu hiện bằng động tác cứng đơ, tăng trương lực.

- Hạ thân nhiệt do ức chế trung tâm điều nhiệt ở hạ khâu não.

- Chống nôn do ức chế trung tâm nôn ở sần não thất 4.

- Ưc chế trung tâm trương lực giao cảm điều hòa vận mạch.
- Trên vận động, liều cao gây trạng thái giữ nguyên thể (catalepsia).

#### 1.1.1.2. Trên hệ thống thần kinh thực vật

Vừa có tác dụng huỷ phó giao cảm vừa có tác dụng phong tỏa receptor  $\alpha_1$  adrenergic ngoại biên.

Tác dụng huỷ phó giao cảm thể hiện bằng nhìn mờ (đồng tử giãn), táo bón, giảm tiết dịch vị, giảm tiết nước bọt, mồ hôi. Tác dụng này rất ít xảy ra với các dẫn xuất có nhân piperazin.

Tác dụng huỷ  $\alpha_1$  - adrenergic tương đối có ý nghĩa, có thể phong tỏa tác dụng tăng áp của noradrenalin. Vì loại piperazin có tác dụng an tâm thần với liều thấp nên tác dụng huỷ giao cảm rất yếu.

#### 1.1.1.3. Trên hệ nội tiết

- Làm tăng tiết prolactin, gây chảy sữa và chứng vú to ở đàn ông.
- Làm giảm tiết FSH và LH, có thể gây ức chế phóng noãn và mất kinh.

#### 1.1.1.4. Có tác dụng kháng histamin $H_1$ , nhưng yếu.

### 1.1.2. Tương tác thuốc

- Clopromazin làm tăng tác dụng của thuốc ngủ, thuốc mê, thuốc tê, thuốc giảm đau loại morphin, thuốc hạ huyết áp (nhất là guanethidin, thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin), rượu.
- Clopromazin đối kháng tác dụng với các thuốc kích thích thần kinh tâm thần, đặc biệt với amphetamin và các chất gây ảo giác.
- Giữa các thuốc an thần kinh, không có tác dụng hiệp đồng tăng mức, nhưng về mặt điều trị các triệu chứng của bệnh tâm thần, có thể dùng phối hợp trong thời gian ngắn.

### 1.1.3. Cơ chế tác dụng

Sinh lý học của hoạt động thần kinh trung ương và sinh bệnh học của rối loạn tâm thần (bệnh tâm thần phân liệt) còn chưa được biết rõ. Tuy nhiên, người ta nhận thấy rằng sự cân bằng giữa hệ dopaminergic trung ương và hệ serotonergic trung ương có vai trò quyết định đến các triệu chứng của bệnh tâm thần phân liệt.

#### Hệ dopaminergic (DA) trung ương

Các thuốc cường hệ DA (amphetamin, cocain, DOPA) đều làm tăng triệu chứng bệnh.

Các thuốc huỷ hệ DA, đặc biệt là các receptor thuộc nhóm  $D_2$  (gồm  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ) như thuốc an thần kinh đều làm giảm các biểu hiện của bệnh tâm thần.

#### Hệ serotonergic (5HT) trung ương

Có tới 15 loại receptor 5HT, những với bệnh tâm thần thì receptor  $5HT_2$  (đặc biệt là  $5HT_{2A}$ ) có vai trò quan trọng hơn cả. Trong não, nhân tổng hợp 5HT nhiều nhất (có thể là duy nhất) là các nhân Raphe (Raphe nuclei). Các nhân này kiểm soát sự tổng hợp DA ở cả thân tế bào và sự giải phóng DA ở trước xinap của các noron hệ DA. Nhìn chung, 5HT ức chế giải phóng DA.

Giả thuyết sinh hóa về bệnh tâm thần phân liệt cho rằng các triệu chứng dương tính (hoang tưởng, ảo giác, kích động, đa nghi, ý tưởng tự cao) là do *tăng hoạt* hệ DA ở hệ viền và mất cơ chế điều hòa ngược trung ương. Còn các triệu chứng âm tính (cảm xúc cùn mòn, quan hệ kém, vô cảm, tư

duy trừu tượng khó khăn) là do rối loạn chức phận vùng trán trước, *giảm hoạt* hệ DA não giữa - vỏ não do tăng hoạt hệ 5HT<sub>2</sub>.

Các thuốc an thần kinh cổ điển (clorpromazin, haloperidol) ức chế mạnh D<sub>2</sub> hơn 5HT nhiều nên tác dụng trên triệu chứng dương tính mạnh, ít tác dụng trên triệu chứng âm tính, mặt khác, gây tác dụng phụ ngoài bố tháp.

Các thuốc an thần mới (được nghiên cứu nhiều từ thập kỷ 80 của thế kỷ 20 trở lại đây) đều có cả hai tác dụng phong tỏa D<sub>2</sub> và 5HT<sub>2A</sub> và ức chế 5HT<sub>2A</sub> mạnh hơn D<sub>2</sub> (risperidon) do đó cải thiện được cả triệu chứng âm tính và ít gây triệu chứng ngoài bố tháp, còn với triệu chứng dương tính thì tác dụng như thuốc cổ điển. Hiện có olanzapin, risperidon...

#### **1.1.4. Dược động học**

- Hấp thu tốt qua đường tiêu hoá. Nồng độ cao hơn 400mg/ml máu thường là độc.
- Thuốc rất ưa mỡ, gắn nhiều vào protein huyết tương, tập trung ở não và tổ chức mỡ, qua nhau thai dễ dàng. Thời gian bán thải 20-40giờ. Hiệu lực sinh học của liều một lần thường tồn tại ít nhất là 24giờ nên chỉ cần dùng liều 1 lần mỗi ngày.
- Chuyển hoá chủ yếu ở gan qua quá trình oxy hoá, tạo các chất chuyển hoá hoàn toàn mất hoặc chỉ còn một phần hoạt tính.
- Thải trừ: chủ yếu qua nước tiểu (dạng tan trong nước, không có hoạt tính), phần khác qua mật (có chu kỳ gan- ruột) và ra phân. Thuốc tồn tại lâu trong cơ thể, sau khi ngừng thuốc 6-12 tháng vẫn còn tìm thấy vết trong chất thải.

#### **1.1.5. Tác dụng không mong muốn**

##### *1.1.5.1. Loại thường gặp, liên quan đến tính chất dược lý của thuốc:*

- Rối loạn tâm lý: chóng mặt mỗi, suy nghĩ chậm chạp, trạng thái trầm cảm, lú lẫn (nhất là người có tuổi).
- Tụt huyết áp khi đứng và nhịp tim nhanh, nhất là khi tiêm.
- Khô miệng, nuốt khó, bí đái, rối loạn điều tiết thị lực, cơn tăng nhãn áp cấp, táo bón... là những dấu hiệu huỷ phó giao cảm.
- Rối loạn điều tiết và sinh dục: ức chế phóng noãn, vô kinh, chảy sữa, giảm tình dục, tăng cân.
- Hội chứng ngoài bố tháp: thay đổi tùy thuộc vào thời gian điều trị, vào liều lượng, vào thuốc phối hợp, vào tuổi, giới...

##### *1.1.5.2. Loại không phụ thuộc vào tác dụng dược lý.*

- Giảm bạch cầu.
- Vàng da tắc mật, xuất hiện giữa tuần thứ 2 đến thứ 4. Giảm dần khi ngừng thuốc. Có thể do phù nề các đường dẫn mật do phản ứng quá mẫn vì không phụ thuộc vào liều.
- Phản ứng ngoài da: dị ứng, mẫn cảm với ánh nắng, đốm sắc tố trong tiền phòng của mắt.
- Loạn nhịp tim: nhịp nhanh xoang (điều trị bằng propranolol), nhĩ thất phân ly.
- Hội chứng sốt cao ác tính: sốt cao, da tái nhợt, mồ hôi nhễ nhại, trạng thái sốc. Phải làm hồi sức cấp cứu: giữ thẳng bằng nước và điện giải.
- Tai biến chết đột ngột, thường xuất hiện sau khi tiêm. Chưa rõ nguyên nhân. Có thể liên quan đến huyết khối, viêm tắc mạch.

### **1.1.6. Áp dụng lâm sàng**

Do có nhiều tác dụng đa dạng, clopromazin được dùng ở nhiều khoa:

- Khoa tâm thần: loạn thần kinh, tâm thần phân lập, thao cuồng, hoang tưởng, ảo giác.
- Khoa sản: sản giật (chú ý thuốc qua được rau thai)
- Khoa gây mê: tiền mê, gây mê hạ thể nhiệt, hạ huyết áp.
- Khoa nội: chống nôn, chống đau, an thần, chống rung tim.
- Khoa da liễu: chống ngứa.
- Uống 10- 25 mg/ lần × 2- 4 lần/ ngày. Tiêm bắp 25 - 50 mg/ lần × 2- 3 lần/ ngày.

## **1.2. Dẫn xuất butyrophenon: Haloperidol**

Haloperidol (Haldol) là tiêu biểu cho nhóm an thần kinh đa năng (polyvalent neuroleptics) hay an thần kinh “chống triệu chứng dương tính” (“antiproductive”), chống thao cuồng.

Về cấu trúc hoá học, haloperidol gần giống với acid gamma -amin- butyric (GABA) là chất trung gian hoá học của các quá trình ức chế trong thần kinh trung ương. Tác dụng an tâm thần mạnh là do ức chế receptor dopaminergic trung ương và cũng vì vậy tác dụng không mong muốn, hội chứng Parkinson cũng rõ.

### **1.2.1. Chỉ định**

- Các trạng thái thao cuồng, hoang tưởng
- Các trạng thái hoảng loạn tâm thần cấp và mạn, tâm thần phân lập, paranoid (hoang tưởng có hệ thống).
- Chống nôn. Nôn do dùng thuốc chống ung thư, sau chiếu xạ.

### **1.2.2. Cần thận trọng**

- Không dùng chung với thuốc cường hệ dopaminergic (levodopa) vì các receptor của hệ dopaminergic đã bị haloperidol phong tỏa. Nếu khi đang điều trị bằng haloperidol mà có dấu hiệu ngoài bó tháp thì dùng thuốc huỷ phó giao cảm trung ương.
- Dùng cùng với thuốc hạ huyết áp có thể gây tụt huyết áp khi đứng.
- Thận trọng với người lái xe, đứng máy, vì lúc đầu điều trị có thể gây ngủ gà.

### **1.2.3. Tác dụng không mong muốn**

Giống như với clopromazin, hay gặp ngủ gà, hội chứng ngoài bó tháp, rối loạn nội tiết.

### **1.2.4. Liều lượng**

Ống 5mg/ml x 1-4 ống/ngày. Tiêm bắp; Viên 5mg x 1-8 viên/ngày.

## **1.3. Dẫn xuất benzamid: Sulpirid (Dogmatil)**

### **1.3.1. Tác dụng**

Sulpirid là đại diện cho nhóm benzamid, là thuốc an tâm thần có tác dụng lưỡng cực (bipolar):

- Liều ≤ 600mg có tác dụng giải ức chế chống triệu chứng âm tính, kích thích receptor sau xinap của hệ dopaminergic trung ương.

- Liều > 600mg có tác dụng chống triệu chứng dương tính (antiproductive), chống hoang tưởng vì thuốc kích thích receptor *trước xinap* của hệ dopaminergic, làm giảm giải phóng dopamin.

Vì vậy, liều thấp là cường và liều cao là huỷ hệ dopaminergic (trên các receptor  $D_4$  trung ương).

### **1.3.2. Chỉ định**

- Liều thấp (dưới 600mg): tình trạng mất nghị lực, loạn thần.

- Liều cao (liều trên 600mg): các rối loạn tâm thần cấp tính: tâm thần phân lập, thao cuồng, ảo giác.

### **1.3.3. Tác dụng không mong muốn**

- Rối loạn nội tiết và chuyển hóa: tăng tiết sữa, tăng cân.

- Thần kinh:

+ Loạn vận động: vẹo cổ, cứng hàm, xoay mắt (oculogyre).

+ Hội chứng ngoài bó tháp.

+ Ngủ gà.

- Tim mạch: tụt huyết áp khi đứng.

### **1.3.4. Chế phẩm và liều lượng**

Dogmatil viên 200mg, ống 2ml = 100mg

- Chống suy sụp, triệu chứng âm tính: 1-3 viên/ngày.

- Chống triệu chứng dương tính: 4-8 viên/ngày.

- Trong loạn thần cấp và mạn tính, tiêm bắp 200 - 800mg một ngày, trong 2 tuần liên.

## **1.4. Nhóm benzisoxazol: Risperidon**

### **Đặc điểm tác dụng:**

Đối kháng với  $5HT_2$  ở vùng trán trước của vỏ não nên có hiệu quả điều trị các triệu chứng âm tính của tâm thần phân lập. Đồng thời có tác dụng đối kháng  $D_2$  ở vùng não giữa - hệ viền nên có hiệu quả điều trị các triệu chứng dương tính. Risperidon gắn vào  $5HT_{2A}$  khoảng 20 lần mạnh hơn vào  $D_2$ .

Với liều điều trị (4-6 mg/ngày) rất ít gây triệu chứng ngoài bó tháp.

## **2. THUỐC BÌNH THẦN (thuốc an thần thứ yếu)**

Có nhiều tên gọi: minor tranquillizers, anxiolytics, sedatives... hoặc thuốc an thần thứ yếu, thuốc bình thần.

Nhóm thuốc quan trọng hàng đầu là benzodiazepin.

Đặc điểm chung là ức chế đặc biệt trên hệ thống lưới hoạt hóa đồi thị hệ viền và các nơron kết hợp của tuỷ sống. Do đó:

- Có tác dụng an dũ (sedative), làm giảm cảnh giác, làm chậm các hoạt động vận động và làm dũ sự bồn chồn.

- Có tác dụng an thần giải lo (anxiolytic effects): làm giảm các phản ứng xúc cảm thái quá và giảm căng thẳng tâm thần.

- Chỉ có tác dụng gây ngủ khi mất ngủ có liên quan đến sự lo âu, bồn chồn.
- Ít ảnh hưởng đến hệ thần kinh thực vật như nhóm thuốc an thần chủ yếu (loại clopromazin).
- Chống co giật.
- Giãn cơ làm giảm trương lực cơ do tác dụng trung ương.

**Benzodiazepin (BZD):** là thuốc đại diện cho nhóm này và rất thường dùng.

## 2.1. Tác dụng dược lý

### 2.1.1. Trên thần kinh trung ương có 4 tác dụng chính

- An thần, giải lo, giảm hung hãn.
- Làm dễ ngủ: giảm thời gian tiềm tàng và tăng thời gian giấc ngủ nghịch thường. Khác với barbiturat là phần lớn BZD không có tác dụng gây mê khi dùng liều cao.
- Chống co giật: clonazepam, nitrazepam, lorazepam, diazepam: do tính cảm thụ khác nhau của các vùng, các cấu trúc thần kinh và sự cảm thụ khác nhau của các loài với các dẫn xuất mà tác dụng có khác nhau: có dẫn xuất còn làm tăng vận động ở chuột nhắt, chuột cống, khỉ. Riêng flurazepam lại gây co giật, nhưng chỉ trên mèo.
- Làm giãn cơ vân.

Ngoài ra còn:

- . Làm suy yếu ký ức cũ (retrograde amnesia) và làm trở ngại ký ức mới (anterograde amnesia).
- . Gây mê: một số ít BZD có tác dụng gây mê như diazepam, midazolam (tiêm tĩnh mạch)
- . Liều cao, ức chế trung tâm hô hấp và vận mạch.

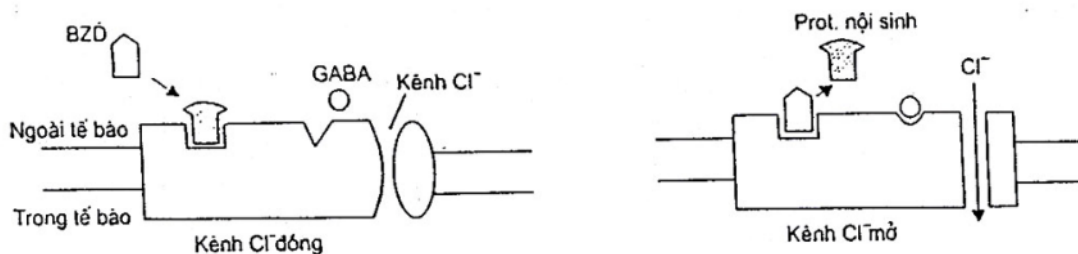
### 2.1.2. Tác dụng ngoại biên

- Giãn mạch vành khi tiêm tĩnh mạch
- Với liều cao, phong tỏa thần kinh - cơ.

## 2.2. Cơ chế tác dụng

BZD gắn trên các receptor đặc hiệu với nó trên thần kinh trung ương. Bình thường, khi không có BZD, các receptor của BZD bị một protein nội sinh chiếm giữ, làm cho GABA (trung gian hóa học có tác dụng ức chế trên thần kinh trung ương) không gắn vào được receptor của hệ GABA - ergic, làm cho kênh  $\text{Cl}^-$  của nơron khép lại. Khi có mặt BZD, do có ái lực mạnh hơn protein nội sinh, BZD đẩy protein nội sinh và chiếm lại receptor, do đó GABA mới gắn được vào receptor của nó và làm mở kênh  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Cl}^-$  đi từ ngoài vào trong tế bào gây hiện tượng ưu cực hóa (hình 12.1).

Các receptor của BZD có liên quan về giải phẫu và chức phận với receptor của GABA.



Hình 12.1: Cơ chế tác dụng của Benzodiazepin (BZD)

Các receptor của BZD có nhiều trên thân kinh trung ương: vỏ não, vùng cá ngựa, thể vân, hạ khâu não, hành não, nhưng đặc biệt là ở hệ thống lưới, hệ viền và cả ở tuỷ sống.

BZD tác dụng gián tiếp là làm tăng hiệu quả của GABA, tăng *tần số* mở kênh Cl<sup>-</sup>

### 2.3. Các tác dụng không mong muốn

Khi nồng độ trong máu cao hơn liều an thần, đạt tới liều gây ngủ, có thể gặp: uể oải, động tác không chính xác, lú lẫn, miệng khô đắng, giảm trí nhớ.

Độc tính trên thân kinh tăng theo tuổi.

Về tâm thần, đôi khi gây tác dụng ngược: ác mộng, bồn chồn, lo lắng, nhịp tim nhanh, vã mồ hôi, sáng khoái, ảo giác, hoang tưởng, muốn tự tử. Quen thuốc có thể là do cơ chế tăng chuyển hóa hoặc điều hòa giảm số lượng các receptor của BZD trong não.

Ít gây phụ thuộc và lạm dụng thuốc, nhưng sau một đợt dùng BZD kéo dài, có thể gây mất ngủ trở lại, lo lắng, bồn chồn hoặc co giật. Mặc dầu vậy BZD vẫn là một thuốc an thần tương đối an toàn và đang có xu hướng thay thế dần thuốc ngủ loại b arbiturat. Thuốc có t/2 càng ngắn (triazolam t/2 = 3 giờ), càng dễ gây nghiện.

### 2.4. Dược động học

Hấp thu hầu như hoàn toàn qua tiêu hóa, đạt nồng độ tối đa trong máu sau 30 phút đến 8 giờ. Gắn vào protein huyết tương từ 70% (alprazolam) đến 99% (diazepam). Nồng độ trong dịch não tuỷ gần tương đương nồng độ dạng tự do trong máu. Thuốc qua được rau thai và sữa.

Được chuyển hoá bởi nhiều hệ enzyme trong gan, thành các chất chuyển hoá vẫn còn tác dụng rồi lại bị chuyển hoá tiếp, nhưng tốc độ chậm hơn cho nên tác dụng ít liên quan đến thời gian bán thải. Thí dụ flurazepam có t/2 trong huyết tương là 2-3 giờ, nhưng chất chuyển hoá còn tác dụng là N-desalkyl flurazepam còn tồn tại trên 50 giờ.

Dựa theo t/2, các Bzd được chia làm 4 loại:

- Loại tác dụng cực ngắn, t/2 < 3 giờ có midazolam, triazolam.
- Loại tác dụng ngắn, t/2 từ 3-6 giờ có, zolpidem (non-benzodiazepin) và zopiclon.
- Loại tác dụng trung bình, t/2 từ 6-24 giờ có estazolam và temazepam.
- Loại tác dụng dài, t/2 > 24 giờ có flurazepam, quazepam, diazepam.

### 2.5. Áp dụng

**2.5.1. An thần:** liều trung bình 24 giờ:

Diazepam (Valium): 0,005-0,01g. Uống

### 2.5.2. Chống co giật

Diazepam (Valium): 0,010-0,020g. Tiêm bắp, tĩnh mạch

Clorazepam (Tranxene): 0,010-0,020g. Uống

### 2.5.3. Gây ngủ, tiền mê

Triazolam (Halcion): 0,125-0,250g. Uống: Mất ngủ đầu giấc. Uống

Midazolam (Versed): 0,025 - 0,050. Tiêm bắp, tĩnh mạch- tiền mê.

### 2.5.4. Giảm cơ, giảm đau do co thắt: thấp khớp, rối loạn tiêu hoá

Diazepam (Valium): 0,010-0,020g. Uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch.

Tetrazepam (Myolastan): 0,050-0,150g. Uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch.

### \* Nguyên tắc chung khi dùng thuốc:

- Liều lượng tuỳ thuộc từng người.
- Chia liều trong ngày cho phù hợp.
- Dùng giới hạn từng thời gian ngắn (1tuần -3 tháng) để tránh phụ thuộc vào thuốc.
- Tránh dùng cùng với các thuốc ức chế thần kinh trung ương, rượu, thuốc ngủ, kháng histamin.

### 2.6. Chống chỉ định

- Suy hô hấp, nhược cơ: do tác dụng ức chế thần kinh và giãn cơ.
- Suy gan: do thuốc chuyển hoá tạo các chất có tác dụng kéo dài, có thể tăng độc tính hoặc gây độc cho gan đã bị suy.
- Những người lái ô tô, làm việc trên cao, đứng máy chuyển động.

### 2.7. Nhóm thuốc mới

Do BZD còn một số tác dụng phụ nên đang nghiên cứu một nhóm thuốc an thần mới không tác dụng qua hệ GABA: buspiron, zolpidem (nhóm imidazopiridin).

#### ***Buspiron***

Đại diện cho một nhóm thuốc an thần mới:

#### ***- Đặc điểm dược lý:***

- . Làm mất lo âu nhưng không gây an dậu, ngủ gà hoặc mất trí nhớ.
  - . Không đối kháng hoặc hiệp đồng với các thuốc an thần hoặc barbiturat khác.
  - . Dùng liều cao cũng không gây ức chế thần kinh trung ương rõ.
  - . Tác dụng mạnh trên các triệu chứng tâm lý như lo âu, kém tập trung tư tưởng. Còn diazepam lại có tác dụng làm giãn cơ và chống mất ngủ tốt hơn.
  - . Nhược điểm: khởi phát tác dụng chậm, kém tác dụng trên cơn hoảng sợ.
- Cơ chế tác dụng



Là chất đồng vận với receptor 5-HT<sub>1A</sub> có nhiều ở hệ viền, hồi hải mã, não giữa, đồi thị, hành - cầu não, thể vân, hạ khâu não và tiểu não. Cơ chế còn đang nghiên cứu, nhưng không tác dụng trên kênh Cl<sup>-</sup> qua GABA như BZD.

- *Tác dụng không mong muốn:*

Chóng mặt, mất ngủ, buồn nôn, nhức đầu, đau ngực, ù tai, lo âu. Cần điều chỉnh liều. Vì là thuốc mới, cần theo dõi thêm.

- *Động học*

Hấp thu nhanh qua đường uống nhưng có chuyển hóa qua gan lần thứ nhất do hydroxy hóa và mất alkyl, tuy nhiên lại tạo ra nhiều chất chuyển hóa còn hoạt tính vào được thần kinh trung ương, có chất có tác dụng phong tỏa cả receptor  $\alpha_2$ . Thời gian bán thải là 2- 4 giờ.

Liều lượng: viên 5- 10 mg (Buspar), dùng từ liều thấp, 3 lần/ ngày.

### **CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ**

1. *Phân tích 3 đặc điểm cơ bản của thuốc an thần kinh (thuốc an thần chủ yếu).*
2. *Phân tích cơ chế tác dụng của clorpromazin.*
3. *Trình bày các áp dụng lâm sàng và tác dụng không mong muốn của clopromazin.*
4. *Trình bày tác dụng và cơ chế tác dụng của benzodiazepin.*